

مکانیسم های پاتو فیزیولوژی شناخته شده در بروز واریکوسل

الهه نوائیان کلات^۱، مرضیه تولایی^{۲*}، لیلا آزادی^۱، همایون عباسی^۳، محمدرضا دیمه^۱

مریم اربابیان^۱، محمد حسین نصرافهانی^{۵،۴}

گروه زیست فناوری تولید مثل، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران؛ ^۲دانشجو، گروه زیست فناوری تولید مثل، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران؛ ^۳گروه اورولوژی، مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۴مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران؛ ^۵گروه جنین شناسی، مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۱۳

چکیده:

زمینه و هدف: واریکوسل به اتساع و پیچش غیر طبیعی وریدهای اسپرماتیک در بیضه اطلاق می شود و از جمله شایع ترین علت قابل درمان در مردان نابارور می باشد. در افراد مبتلا به واریکوسل عملکرد بیضه به طور پیشرونده آسیب می بیند، اما مکانیسم های دقیق درگیر در شروع و توسعه اختلال در بیضه این افراد، کاملاً شناخته شده نیستند، لذا هدف این مطالعه مروری آن است که مکانیسم های پاتو فیزیولوژی شناخته شده در بروز واریکوسل مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی: مقالات جستجو شده در پایگاه های اطلاعاتی مختلف مانند PubMed، Science Direct و Scopus و پایگاه های مرتبط با مقالات ISI در بین سال های ۲۰۱۵-۱۹۸۳ بررسی شد.

یافته ها: واریکوسل در اغلب موارد با اسپرماتوژنز غیر طبیعی، افزایش دمای بیضه و استرس اکسیداتیو ارتباط دارد. این شرایط باعث کاهش کیفیت مایع منی و باروری می گردد.

نتیجه گیری: عمل جراحی واریکوسلکتومی میکروسرجیکال به دلیل ایجاد عوارض کم تر و همچنین میزان عود کم تر نسبت به سایر روش ها، رویکرد پیشنهادی اغلب ارولژیست ها است.

واژه های کلیدی: واریکوسل، اسپرموگرام، حاملگی، تکنیک های کمک باروری.

مقدمه:

بیان می کند مردانی که در ابتدا بارور بودند ممکن است به واسطه واریکوسل دچار نقص در عملکرد بیضه و در نتیجه ناباروری ثانویه گردند (۴). مکانیسم های دقیق عملکرد غیر طبیعی بیضه در افراد مبتلا به واریکوسل کاملاً شناخته شده نیستند، اما افزایش دمای اسکروتوم و بیضه، گرفتگی وریدها و هیپوکسی (Hypoxia)، افزایش استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress)، برگشت تولیدات فوق کلیوی در ورید بیضه و کاهش تستوسترون داخل بیضه ای، از عوامل پاتولوژی مهم برای آسیب به بیضه در

واریکوسل اتساع شبکه پامپینی فرم (Pampiniform Plexus) اطراف بیضه است که در اثر جریان پس گرد خون ایجاد می شود (۱). این بیماری یکی از شایع ترین علل ناباروری مردان می باشد. در بیش تر موارد واریکوسل در بین مردان نابارور با اختلال در آنالیز مایع منی (اسپرموگرام) همراه است، شیوع واریکوسل در جمعیت عمومی مردان حدود ۲۲/۶-۴/۴٪، در مردان با ناباروری اولیه حدود ۴۱-۲۱٪ و در مردان با ناباروری ثانویه حدود ۸۱-۷۵٪ می باشد (۲،۳). این مسئله

*نویسنده مسئول: اصفهان- پژوهشگاه رویان- پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی- مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل- گروه

زیست فناوری تولید مثل- تلفن: ۰۹۱۳۳۱۴۳۴۳۱، E-mail: tavalae.royan@gmail.com

این افراد می باشد (۲). در دهه گذشته مطالعات متعدد ارتباط بین واریکوسل و پارامترهای غیرطبیعی مایع منی را بررسی کردند. این مطالعات گزارش کردند در نمونه مایع منی مردان نابارور با واریکوسل، تعداد و تحرک اسپرم بسیار پایین بوده و همچنین فراوانی اسپرم های دارای مورفولوژی غیرطبیعی نسبت به افراد بارور بالاتر می باشد (۵). مطالعه ای توسط سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO)، بیانگر شیوع ۲۵/۴٪ واریکوسل در مردان نابارور با پارامترهای اسپرمی غیر طبیعی، کاهش حجم بیضه و کاهش تعداد کل اسپرم و نقص در عملکرد سلول های لایدیگ می باشد. به علاوه، عوامل هتروژن مختلفی نیز می تواند در نتیجه ی درمان وریکوسل نقش داشته باشد که شامل درجه واریکوسل، سن بیماران و سن همسران آن ها است (۶،۷). بر اساس راهنمای انجمن اروولوژی و انجمن پزشکی تولید مثل آمریکا، درمان واریکوسل باید در مردان نابارور با واریکوسل قابل لمس، یا قابل رویت، و حضور یک یا تعداد بیش تری پارامترهای اسپرم غیر طبیعی صورت گیرد (۹،۸). مطالعات متعدد نشان داده اند درمان واریکوسل در بیماران نابارور سبب بهبود ۸۰-۵۰٪ در پارامترهای مایع منی و بهبود ۷۱-۳۱٪ در میزان حاملگی این بیماران می گردد (۱۰،۱۱). اگر چه هدف نهایی درمان ناباروری مردان، افزایش میزان حاملگی است، با این وجود واریکوسلکتومی به منظور بالا بردن پتانسیل باروری زوج ها از طریق بهبود کیفیت اسپرم و یا جلوگیری از کاهش در عملکرد بیضه صورت می گیرد. هدف این مطالعه بررسی و شناخت واریکوسل و مروری بر مکانیسم های احتمالی در آسیب زایی واریکوسل و روش های موجود برای درمان این بیماری می باشد.

روش بررسی:

مطالعه حاضر یک مقاله مروری است که به بررسی متون و نیز جمع بندی مقالات تجربی مولفین

مختلف پرداخته است. برای انجام بررسی متون از منابع اصیل انگلیسی در پایگاه های Science Direct، PubMed و Scopus و نیز کلید واژه های معادل در Google Scholar استفاده شده است. واژگان کلیدی مورد استفاده شامل واریکوسل (Varicocele)، عمل جراحی (Surgical Repair)، اسپرموگرام (Spermogram)، میزان حاملگی (Pregnancy Rates)، تکنیک های کمک باروری (Assisted Reproductive Techniques) می باشد. تعداد مقالات یافت شده با این واژگان کلیدی بسیار بود که از بین آن ها تعداد ۱۱۰ مقاله در بین سال های ۱۹۸۳ تا ۲۰۱۵ انتخاب گردید و نتایج آن ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها:

مکانیسم های دقیق عملکرد غیر طبیعی بیضه در بیماران واریکوسل کاملاً شناخته شده نیستند. با این وجود مطالعات نشان داده اند که شیوع این بیماری در سمت چپ بیضه ۹۳-۷۸٪ و در سمت راست بیضه ۱۵٪ می باشد (۲). به طور کلی ۳ تئوری در این باره وجود دارد که عبارتند از ۱- وجود اختلاف آناتومیک بین وریدهای بیضه چپ و راست؛ به طور طبیعی ورید بیضه راست مستقیماً به داخل ورید اجوف تحتانی و ورید بیضه چپ به داخل ورید کلیوی چپ می ریزد. این تفاوت در الگوی تخلیه وریدهای چپ و راست منجر به افزایش فشار هیدروستاتیک در سیستم وریدی چپ و اتساع و پیچش وریدها می شود و این امر سبب می شود که حدود ۹۰٪ واریکوسل ها یک طرفه بوده و در سمت چپ رخ دهد. ۲- نقص یا فقدان دریچه های وریدی: نقص در این دریچه ها یا فشرده شدن وریدها به وسیله بافت های غیر طبیعی مجاور ممکن است سبب برگشت خون وریدی و در نتیجه اتساع وریدها شود. مطالعه Braedel و همکاران نشان داد که ۷۵٪ بیماران واریکوسل فاقد دریچه های وریدی می باشند. ۳- فشردگی ورید کلیوی چپ بین

آئورت و شریان مزانتريک فوقانی باعث انسداد ورید بیضه ای چپ شده و منجر به ایجاد وریکوسل در سمت چپ می شود (۱۲، ۱۳).

مطالعات متعدد نشان داده اند که واریکوسل پدیده ای وابسته به سن می باشد، به طوری که در پسران قبل از سن بلوغ تقریباً نادر است و شیوع آن در نوجوانان ۱۹-۱۰ ساله حدود ۱۵٪ می باشد (۱۴). Oster با مطالعه ای بر روی ۱۸۸ نوجوان نشان دادند که در محدوده سنی ۹-۶ سال، هیچ مورد واریکوسل مشاهده نشد، ولی در بررسی پسران نوجوان ۱۴-۱۰ ساله چندین مورد واریکوسل تشخیص داده شد. این مطالعه نشان دهنده شیوع واریکوسل از سن بلوغ و بیانگر این مطلب است که واریکوسل ممکن است سبب یک انحطاط پیشرونده در باروری شود (۱۵). به علاوه تأثیر واریکوسل بر روی پارامترهای مایع منی، اندازه بیضه و سایر عملکردهای بیضه با افزایش سن بیماران (۳۰ سال به بالاتر)، پیشرفت می کند و این افراد دارای تعداد اسپرم و غلظت تستوسترون پایین و اختلال در عملکرد سلول های لایدیگ می باشند (۱۶).

علل آسیب شناسی دقیق واریکوسل هنوز ناشناخته است، با این وجود در پاتولوژی پایه ای واریکوسل مشخص شده که اتساع رگ ها در ورید اسپرماتیک داخلی و شبکه پامپینی فرم می باشد. بیماران با واریکوسل اولیه دچار نقص در درجه ها هستند، در حالی که واریکوسل ثانویه از بهم فشردگی وریدها به وسیله فاکتورهای بیرونی مانند تومورهای رتروپریتونال (Retroperitoneal) ایجاد می شوند (۱۷). مطالعات متعدد مکانیسم های متنوعی را برای بیان علل ناباروری در مردان با واریکوسل پیشنهاد کرده اند. بر طبق این گزارشات مکانیسم هایی که سبب اختلال در جریان خون بیضه می شوند عبارتند از: افزایش دمای بیضه، استرس اکسیداتیو، هیپوکسی و انسداد در مسیر خروج اسپرم از بیضه، تغییر هورمون جنسی، رفلاکس هورمون های آدرنال و ایمنی خودکار (۱۸، ۱۹).

به طور طبیعی دمای بیضه تقریباً ۲/۲ درجه سانتی گراد پایین تر از دمای بدن است که این امر به دلیل کاهش دمای جریان خون ورید اسپرماتیک داخلی با ورود به شبکه پامپینی فرم می باشد (۴). در بیماران نوجوان با واریکوسل درجه II یا III افزایش قابل توجهی در دمای بیضه در مقایسه با گروه کنترل، هم در حالت دراز کشیده و هم در موقعیت ایستاده وجود دارد. در بزرگسالان ایستادن سبب کاهش دمای بیضه در بیماران واریکوسل می شود، در حالی که در نوجوانان ایستادن دمای اسکروتال را به صورت یک طرفه (بیضه چپ یا راست) افزایش می دهد (۲۰). Jung و Schuppe در مطالعه ای گزارش کرد که بیماران واریکوسل به طور معنی داری دارای دمای بالای اسکروتال و کیفیت پایین اسپرم در مقایسه با افراد بارور می باشند، این مطالعات پیشنهاد کردند که درمان واریکوسل باعث کاهش دمای بیضه در این بیماران می شود (۲۱). پروتئین های شوک حرارتی (HSP = Heat Shock Proteins)، پروتئین های محافظ سلول در برابر استرس اند و بر اساس وزن مولکولی به ۴ گروه HSP90، HSP70، HSP60 و HSP27 تقسیم می شوند که HSP70 نقش مهم تری را در باروری ایفا می کند و نوع غالب آن HSPA2 می باشد. این پروتئین در بیضه و اسپرم انسان، به ویژه در سطح غشای پلاسمایی بیان شده و وجود این پروتئین با بلوغ، عملکرد و باروری اسپرم ارتباط دارد (۲۲). در یک مطالعه با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت، پروتئین HSPA2 در مناطق مختلف اسپرم افراد بارور و نابارور شناسایی شد، اما محل قرار گیری این پروتئین در بخش قدامی و استوایی سر اسپرم افراد بارور به طور معنی داری بیش تر از افراد نابارور می باشد، بنابراین، با توجه به اینکه، اتصال اسپرم به تخمک از ناحیه استوایی اسپرم صورت گرفته و آکروزوم که به دلیل انجام واکنش آکروزومی، برای فرایند لقاح ضروری است، در بخش قدامی سر اسپرم قرار دارد، تفاوت در نحوه جایگیری این پروتئین، می تواند دلیل بر باروری و یا ناباروری باشد. بررسی پروتئین HSPA2 با استفاده از

فلوسایتومتري و RT-PCR، تأیید می کند که درصد اسپرم های HSPA2 مثبت و بیان این پروتئین، افزایش معنی داری را در افراد بارور نسبت به افراد نابارور نشان می دهند. به علاوه، بعد از ظرفیت یابی، درصد اسپرم هایی با پروتئین HSPA2 مثبت، در افراد بارور و نابارور افزایش معنی داری را نسبت به قبل از ظرفیت یابی نشان می دهند. اسپرم ها در حین عبور از دستگاه تناسلی ماده، تحت تغییرات متعدد فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی قرار می گیرند که در مجموع به عنوان ظرفیت یابی شناخته می شود و اسپرم را قادر به انجام لقاح می سازد. در نتیجه پروتئین HSPA2 نقش مهمی را در فرآیند ظرفیت یابی و لقاح بر عهده دارد (۲۳). نتایج رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی یک مطالعه اخیر بر روی بافت بیضه رت هایی که واریکوسل در آن ها القا شده است، نشان می دهد که پروتئین HSPA2 در سیتوپلاسم اسپرماتوسیت ها و اسپرماتیدهای مجاور بخش لومینال اپیتلیوم لوله های منی ساز بیش تر دیده می شود. به علاوه، استفاده از تکنیک وسترن بلات، نشان می دهد که درصد پروتئین HSPA2 در بافت بیضه چپ رت هایی که واریکوسل در آن ها القا شده است، نسبت به بیضه راست آن ها و گروه کنترل افزایش می یابد، همچنین درصد پروتئین HSPA2، در اسپرم های جدا شده از قسمت دم اپیدییم، نسبت به تنه و دم، به طور معنی داری افزایش می یابد، بنابراین واریکوسل احتمالاً با ایجاد استرس گرمایی باعث افزایش بیان این پروتئین شده تا به ترمیم پروتئین های تخریب شده در اثر استرس کمک کند (۲۴)، به طور کلی افزایش دمای بیضه، یکی از مهم ترین دلایل آسیب به اسپرماتوژن در مردان مبتلا به واریکوسل می باشد که با مکانیسم های متعددی باعث ایجاد این آسیب ها شده که یکی از مهم ترین آن ها افزایش تولید استرس اکسیداتیو میتوکندریایی، غشای پلاسمایی و سیتوپلاسم در انواع رده های سلولی انسانی می باشد (۱۸).

جزء مولکول های مشتق شده از اکسیژن ROS (Reactive Oxygen Species) می باشد که در صورت

تولید بیش از حد، جزء اکسیدانت های مضر محسوب می شود. به طور طبیعی اسپرم مقدار کمی ROS تولید می کند که برای عملکرد طبیعی اسپرم از قبیل ظرفیت یابی اسپرم، واکنش آکروزومی و الحاق اسپرم به تخمک مورد نیاز می باشد (۱۸). تغییرات محیطی و همودینامیک بیضه، تولیدات ROS را افزایش می دهد و یا سبب کاهش سطح آنتی اکسیدانت ها شده و در نتیجه استرس اکسیداتیو ایجاد می نماید. تاکنون در ۴۰-۲۵٪ از مردان نابارور واریکوسل مشاهده شده که میزان ROS در پلاسمای مایع منی بیش تر از مقدار طبیعی آن در افراد بارور می باشد. استرس های اکسیداتیو در اثر افزایش دمای بیضه و سایر فاکتورهای گنادوتوکسیک ایجاد می شوند و ممکن است سبب کاهش عملکرد اسپرم از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب در غشای اسپرماتوزوآ و یا تأثیر مستقیم بر DNA اسپرم و در نتیجه ایجاد آسیب DNA و افزایش اسپرم های با قطعات شکسته DNA گردند (۲۵). مطالعه بیماران نابارور با واریکوسل نشان داده است که درصد اسپرم های دارای آسیب DNA ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو در این بیماران در مقایسه با افراد بارور بالاتر می باشد (۲۶)، همچنین مطالعات نشان دادند که آسیب DNA اسپرم ممکن است در نتیجه افزایش ROS و کاهش آنتی اکسیدانت های مایع منی در بیماران واریکوسل ایجاد شود. سطوح بیش از اندازه آسیب DNA ممکن است با کاهش باروری، میزان لقاح، کلیواژ جنین و میزان تولد نوزاد همراه باشد. استرس اکسیداتیو یک مکانیسم پاتوژن محوری برای آسیب به بیضه مردان مبتلا واریکوسل می باشد. عمل واریکوسلکتومی در این افراد، باعث کاهش سطح استرس اکسیداتیو می شود، همچنین درمان واریکوسل، ظرفیت کل آنتی اکسیدانت های پلازما و خون محیطی و همچنین آنتی اکسیدانت های مایع منی مانند α -توکوفرول، آسکوربات، رتینول، سلنیوم و زنیک را بهبود بخشیده و یا به سمت طبیعی شدن پیش می برد. از طرفی برخی بررسی ها نشان داده اند که تجویز آنتی اکسیدانت های مختلف برای افراد مبتلا به

واریکوسل که سطح استرس اکسیداتیو مایع منی آن‌ها بالا است، باعث بهبود پارامترهای اسپرمی شده و سطح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد (۲۸،۲۷). اخیراً Dattilo و همکاران از یک آنتی اکسیدانت جدید بنام کاندنسیل (Condensy) در افراد ناباروری که با چندین بار شکست در سیکل‌های درمان ناباروری داشته‌اند، استفاده نموده و مشخص شده که سطح آسیب DNA اسپرم و سطح استرس اکسیداتیو در این افراد به طور معنی‌داری پس از ۳ ماه مصرف این دارو کاهش یافته است (۲۹).

N-استیل سیستین (NAC) یک آنتی اکسیدانت پاکسازی کننده رادیکال‌های آزاد می‌باشد و می‌توان به عنوان یک مکمل برای کاهش گلووتاتیون در طی افزایش استرس اکسیداتیو در افراد نابارور استفاده کرد. اخیراً نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که افراد نابارور مبتلا به واریکوسل که بعد از عمل جراحی واریکوسلکتومی به مدت ۳ ماه، از داروی NAC (روزانه ۲۰۰ میلی گرم) استفاده کرده‌اند، پارامترهای اسپرمی (غلظت، تحرک و مورفولوژی) و سلامت کروماتین اسپرم به طور معنی‌داری افزایش و سطح استرس اکسیداتیو به طور معنی‌داری نسبت به قبل از عمل، کاهش می‌یابد. نتایج این مطالعه در مجله بین‌المللی باروری و ناباروری، IJFS (International Journal of Fertility and Sterility) در حال چاپ می‌باشد (۳۰).

مطالعات مختلف با استفاده از وازوگرافی نشان دادند که نقص در جابجایی خون از طریق شبکه پامپینی فرم، سبب افزایش فشار هیدروستاتیک بیضه در این بیماران شده و در نتیجه سبب کاهش جریان خون بیضه و القاء هیپوکسی بیضه می‌گردد (۴). بر طبق گزارشات، فشاروریدی شبکه پامپینی فرم در افراد واریکوسل به میزان ۱۹/۷ میلی متر جیوه در مقایسه با افراد بارور افزایش نشان می‌دهد و همچنین مطالعات نشان داده‌اند که در ۸۸٪ بیماران واریکوسل پس از عمل جراحی انبساط وریدها کاهش یافته و در نتیجه فشار وریدی کاهش می‌یابد. هیپوکسی بیضه تأثیرات

مضری بر عملکرد تولید مثلی مردان دارد و می‌تواند تعداد و تحرک اسپرم و همچنین سطح تستوسترون پلازما را کاهش دهد. اثرات مخرب هیپوکسی احتمالاً از طریق افزایش در سطح استرس اکسیداتیو مایع منی یا داخل بیضه می‌باشد (۳۱). یکی از مارکرهایی که نشان دهنده هیپوکسی در اسپرم است، فاکتور HIF1α (Hypoxia-inducible factor 1α) نام دارد. اخیراً گزارش شده است که در رت‌هایی که واریکوسل القاء شده سطح HIF1α بالا و آسیب DNA نیز افزایش یافته است (۳۲).

بیش تر مطالعات انجام شده در افراد مبتلا واریکوسل نشان می‌دهد که این بیماری تأثیر زیادی بر سطوح هورمون‌های LH و FSH آزاد شده از هیپوفیز پیشین نداشته، اما کاهش معنی‌داری در میانگین غلظت هورمون تستوسترون آزاد شده از بیضه‌ها دیده می‌شود. در نتیجه عملکرد ناقص سلول‌های لایدیگ در بیماران واریکوسل و همچنین جریان خون غیر طبیعی، غلظت تستوسترون سرم کاهش می‌یابد. عدم تعادل در محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی و کاهش سطح تستوسترون در جریان خون محیطی در بیماران واریکوسل در بسیاری از مطالعات گزارش شده است، به علاوه مشاهده شده که به دنبال کاهش تستوسترون، تولید و کیفیت اسپرم‌ها نیز در این بیماران کاهش می‌یابد. مطالعات نشان دادند پس از عمل واریکوسلکتومی کیفیت اسپرم‌ها همراه با طبیعی شدن محور اندوکرین و افزایش سطح تستوسترون بهبود یافته است (۳۳). مشکل موجود در مطالعه سطح هورمون‌های جنسی این است که سطح تستوسترون به طور معمول در خون محیطی اندازه‌گیری می‌شود. در صورتی که ممکن است سطح تستوسترون سرم طبیعی بوده، ولی سطح تستوسترون بیضه کاهش یابد، کاهش سطح تستوسترون ممکن است به وسیله آسیب سلول‌های لایدیگ ایجاد شده باشد (۳۴).

در صورت پس زدن خون کلیوی به ورید اسپرماتیک داخلی، متابولیت‌های سمی کلیه وارد بیضه

می شوند که این برگشت وریدی به طور طبیعی در بیضه چپ ۵۰٪ از مردان دیده می شود (۳۵). مطالعات نشان دادند که میزان رفلکس وریدی در بیماران واریکوسل افزایش می یابد که منجر به تجمع متابولیت های سمی و در نهایت سمیت برای عملکرد بیضه و آسیب به بافت بیضه می گردد (۴)، همچنین مطالعات نشان داده اند که در حالت طبیعی، غلظت کاتیکول آمین ها در خون وریدی بیضه ۱/۵ برابر غلظت آن در خون محیطی می باشد (۳۶). در صورتی که این میزان در افراد نابارور با واریکوسل به حدود ۳ برابر می رسد که این افزایش ممکن است از وریدها به شریان بیضه در سطح شبکه پامپینی فرم منتقل گردد و منجر به افزایش غلظت نوراپی نفرین شریان بیضه شده و در نهایت انقباض آرتریول های داخل بیضه را به همراه خواهد داشت. در صورتی که سایر تولیدات فوق کلیوی از قبیل کورتیزول و دی هیدرو اپی آندروسترون در ورید اسپرماتیک در مقایسه با خون محیطی در افراد نابارور واریکوسل با افراد بارور هیچ تفاوتی ندارد (۳۷،۳۸).

سد خونی- بیضه ای و پروتئین های تنظیم ایمنی در سطح سلول های سرتولی سبب حفاظت ایمنی از آنتی ژن های اسپرم شده و مانع لیز شدن سلول می گردند. انسداد مجاری، عفونت اپیدیدیم و پروستات، آسیب بیضه و واریکوسل از جمله عواملی هستند که سبب تخریب سد خونی- بیضه ای می شوند و در نهایت تخریب سد خونی- بیضه ای منجر به تولید آنتی بادی های آنتی اسپرم می شود (۳۹). واریکوسل همچنین ممکن است با ایجاد شکاف در سد خونی- بیضه ای سبب تشکیل آنتی بادی آنتی اسپرم شود. مطالعات متعدد گزارش کردند شیوع آنتی بادی آنتی اسپرم در جمعیت عمومی مردان حدود ۲-۰٪ و در جمعیت افراد نابارور حدود ۱۲-۳٪ می باشد (۴۰،۴۱). آنتی بادی های آنتی اسپرم سبب چسبندگی و عدم تحرک اسپرم، نقص در نفوذ اسپرم به داخل موکوس گردن رحم، جلوگیری از ظرفیت یابی و واکنش آکروزومی می گردند (۴۲). مطالعات نشان داده اند

که بیماران نابارور دارای سطح بالاتری از آنتی بادی های آنتی اسپرم نسبت به افراد بارور می باشند که در بیماران واریکوسل نیز این آنتی بادی های آنتی اسپرم افزایش می یابد (۴).

به طور معمول بیماری واریکوسل هیچ گونه علامتی ندارد، اما گاهی با احساس سنگینی اسکروتوم، عدم تقارن در اندازه بیضه ها و درد بیضه همراه می باشد (۴۳). روش های مختلفی جهت تشخیص واریکوسل وجود دارد که عبارتند از:

۱. مانور والسالوا (Valsalva Maneuver): در طی مانور، دم با اعمال نیرو باعث افزایش فشار داخل قفسه سینه شده و مانع بازگشت خون وریدی به قلب می شود، لذا افزایش پرشدگی کانال های وریدی در حین مانور والسالوا نشان دهنده واریکوسل می باشد (۴۳).

۲. سونوگرافی: اخیراً جهت بررسی واریکوسل از سونوگرافی داپلر (Doppler) رنگی استفاده می شود. با توجه به اینکه قطر کانال های وریدی شبکه پامپینی فرم در حالت طبیعی تا ۲ میلی متر است، لذا معیار تشخیص واریکوسل از طریق سونوگرافی وجود کانال های متعدد وریدی می باشد که حداقل یکی از آن ها ۳ میلی متر یا بیش تر قطر داشته باشد، همچنین وریدهای با قطر ۵ میلی متر و بیش تر به طور کلینیکی قابل تشخیص هستند (۴۴).

۳. ونوگرافی: ونوگرافی یک روش دقیق تشخیص واریکوسل محسوب می شود. در این روش، واریکوسل با جریان برگشتی ماده حاجب در اثر مانور والسالوا از ورید کلیوی به شبکه پامپینی فرم شناخته می شود (۴۵).

جهت تشخیص واریکوسل، اسکروتوم بیمار باید در وضعیت ایستاده به دقت لمس شود، به این دلیل که در حالت دراز کشیده اتساع وریدی شبکه پامپینی فرم از بین می رود (۴۶). با استفاده از روش های تشخیصی، درجه واریکوسل از ۱ تا ۳ تعیین می گردد (۴۷). درجه ۱. حالتی است که اتساع وریدها در حالت ایستاده فقط در طی انجام مانور والسالوا قابل لمس باشد. درجه ۲. حالتی است که اتساع وریدها در بیمار در حالت ایستاده و

بدون انجام مانور والسالوا قابل لمس باشد. درجه ۳. اتساع وریدها قابل رویت باشد. واریکوسل های ساب کلینیکی (Sub Clinical) به وسیله بررسی فیزیکی تشخیص داده نمی شوند، ولی به وسیله روش های پاراکلینیک مشخص می گردند.

همه افراد مبتلا به واریکوسل نابارور نیستند. درمان واریکوسل باید برای بیمارانی انجام گیرد که همه شرایط زیر را داشته باشند: واریکوسل قابل لمس، نابارور بودن فرد مبتلا و دارا بودن یک یا تعداد بیش تری پارامترهای اسپرم غیر طبیعی (۴۸). درمان واریکوسل به منظور درمان ناباروری در بیماران دارای پارامترهای طبیعی انجام نمی گیرد، حتی اگر در این بیماران آتروفی بیضه مشاهده شده باشد. مطالعات متعدد بیان می کنند که در نظر گرفتن حجم بیضه به عنوان عامل پیشگویی کننده باروری در بیماران هنوز جای بحث دارد، این در حالی است که هیپرتروفی بیضه به طور گسترده به عنوان عاملی برای تصحیح واریکوسل در نوجوانان به کار می رود (۴۹).

با کمک انواع رویکردهای جراحی و روش های غیر جراحی می توان واریکوسل را درمان نمود که عبارتند از: تکنیک های رادیولوژیکی زیر پوستی (آمبولیزاسیون یا اسکلوترابی)، جراحی باز (اینگوینال Inguinal) و ساب اینگوینال، رتروپریتونال، لاپاراسکوپي و واریکوسلکتومی میکروسرجیکال (اینگوینال یا ساب اینگوینال) (۵۰).

رویکرد رتروپریتونال یکی از اولین روش های مورد استفاده برای درمان واریکوسل بوده که امروزه نیز تکنیکی قابل قبول می باشد. این رویکرد، تکنیکی سنتی برای مسدود کردن وریدهای اسپرماتیک داخلی است که در کانال اینگوینال حضور دارند که به ۲ شکل اینگوینال (ایجاد شکاف در بالای کانال اینگوینال) و ساب اینگوینال (ایجاد شکاف زیر کانال اینگوینال) صورت می گیرد. از معایب این روش این است که با میزان بالای بازگشت واریکوسل و تشکیل هیدروسل همراه است. در روش جراحی سنتی برش کوچکی در

ناحیه کشاله ران ایجاد می شود. طناب اسپرماتیک به خارج کیسه بیضه کشیده شده و وریدهای متسع بطور محکم گره زده می شوند (۵۱). از رویکرد لاپاراسکوپي بیش تر برای درمان واریکوسل های دو طرفه استفاده می شود. استفاده از این روش احتمال خطر آسیب به روده و یا عروق بزرگ را افزایش داده و شانس عود مجدد نیز بیش تر است (۵۲).

اغلب ارولوژیست ها معتقدند واریکوسلکتومی میکروسرجیکال یک روش موثر برای درمان واریکوسل می باشد به این خاطر که در روش میکروسرجی، به دلیل استفاده از میکروسکوپ در زمان جراحی و ایجاد بزرگنمایی کافی، جراح قادر است با دقت بیش تر وریدها را از شریان و عروق لنفاتیک جدا کند و فقط وریدها را مسدود نماید، همچنین وریدهای با سایز کوچک که امکان واریسی شدن در آینده را دارند و منشاء بازگشت مجدد واریکوسل در آینده خواهند بود، در این روش قابل تشخیص می باشد (۵۳، ۵۴).

شیوع واریکوسل اغلب در سمت چپ دیده می شود. واریکوسل دو طرفه ظاهراً زیان بخش تر از نقص یک طرفه است (۵۰). مطالعات متعدد گزارش نمودند، درمان واریکوسل دو طرفه مشابه و یا موثرتر از درمان یک طرفه، از نظر پارامترهای اسپرمی می باشد. در حالی که Kondoh و همکاران در مطالعه ای با مقایسه ۲۷ مرد واریکوسل دو طرفه و ۴۰ مرد واریکوسل یک طرفه (واریکوسل چپ) مشاهده کردند که غلظت اسپرم پس از درمان، در واریکوسل دو طرفه نسبت به واریکوسل یک طرفه بهبود کم تری یافته است (۵۵). از طرفی Fujisawa و همکاران و Libman و همکاران مشاهده کردند که بهبود در غلظت و تحرک اسپرم بعد از جراحی به طور معنی داری در بیماران واریکوسل دو طرفه بیش تر می باشد (۵۶، ۵۷). Baazeem و همکاران نیز در مطالعه ای بیان کردند که میزان حاملگی طبیعی نیز در درمان واریکوسل دو طرفه در مقایسه با درمان یک طرفه به طور معنی داری بالاتر می باشد (۵۸).

تشکیل هیدروسل از شایع ترین عوارض گزارش شده به دنبال واریکوسلکتومی بدون میکروسکوپ است که در نیمی از موارد به حدی بزرگ می شود که بیمار احساس ناراحتی می کند، میزان بروز آن به طور متوسط ۷٪ می باشد و علت آن بسته شدن عروق لنفاوی در حین عمل واریکوسلکتومی است. استفاده از بزرگنمایی میکروسکوپ برای شناسایی و حفظ عروق لنفاوی، ریسک تشکیل هیدروسل به دنبال واریکوسلکتومی را تقریباً حذف کرده است (۵۹). یکی دیگر از شایع ترین عوارض درمان واریکوسل، عود یا پایدار ماندن واریکوسل است. بعد از عمل جراحی این میزان بین ۶ تا ۴۵٪ گزارش شده است (۵۹). مطالعات متعددی به منظور ارزیابی تأثیر عوارض پس از درمان بر نتایج باروری صورت گرفته است. Yavetz و همکاران و Sayfan و همکاران بهبود معنی داری را در پارامترهای اسپرم ۶ ماه پس از درمان میکروسرجیکال ساب اینگوینال در مقایسه با رویکرد آمبولیزاسیون گزارش کردند (۶۰، ۶۱). Barbalias مقایسه ای بین ۳ تکنیک میکروسرجیکال اینگوینال، ساب اینگوینال و آمبولیزاسیون انجام داد و گزارش کرد غلظت اسپرم با استفاده از هر ۳ رویکرد افزایش یافته، ولی افزایش تحرک فقط برای رویکردهای میکروسرجیکال مشاهده شده است (۶۲).

استفاده از جراحی برای رفع نقایص ساختمان دستگاه تولید مثل از سال ها پیش از جمله روش های رایج درمانی بوده است. این در حالی است که روش های کمک باروری جدید (ART = Assisted reproductive techniques) از جمله (Intrauterine Insemination = IUI)، (Intracytoplasmic Sperm Injection = ICSI)، (In Vitro Fertilization = IVF) امروزه به عنوان گزینه هایی مناسب در درمان ناباروری مطرح هستند.

استفاده از این روش های درمانی منجر به کاهش تلاش برای تشخیص عامل ناباروری می شود. اگرچه ART احتمال حاملگی زوج های نابارور را بالا می برد، اما این روش ها ریسک بالایی نیز دارند که از

آن جمله می توان به بارداری های چند قلو و تحریک زیاد تخمدان (سندرم هایپراندروژنیسم) اشاره نمود، لذا بررسی سلامت و ایمن بودن در تکنیک ART از اهمیت زیادی برخوردار است (۶۵-۶۳). به علاوه هزینه روش ها با در نظر گرفتن سودمندی آن برای زوج های نابارور واریکوسل باید مورد توجه قرار گیرد (۶۶). Callahan و همکاران در مطالعه ای گزارش کرد که درمان واریکوسل بسیار هزینه برتر از درمان ART است. با این وجود فاکتورهای مختلفی در انتخاب روش درمان توسط زوج ها تأثیر دارند (۶۷).

درمان واریکوسل ممکن است با برگشت شرایط پاتولوژی همراه بوده و مجدداً سبب ناباروری شود. به طور کلی درمان واریکوسل منجر به بهبودی کیفیت اسپرم و عملکرد بیضه می گردد، این عوامل به این دلیل حائز اهمیت می باشند که ممکن است زوج ها مایل به داشتن بیش از یک فرزند باشند، در حالی که روش های ART هر زمان که زوج تصمیم به فرزنددار شدن گرفتند، باید مجدداً انجام شوند. فاکتورهای دیگری که مورد توجه قرار می گیرند شامل سلامت طولانی مدت و سن همسران بیماران واریکوسل می باشد که بر نتایج ART تأثیر گذار است (۷۰-۶۸). حاملگی طبیعی، استاندارد نهایی برای ارزیابی موفقیت درمان واریکوسل است. درمان واریکوسل ممکن است این امکان را فراهم نماید که بعضی زوج ها قبل از انجام ART بتوانند از روش IUI استفاده کنند. مطالعات اخیر نشان دادند که واریکوسلکتومی به طور معنی داری حاملگی و میزان تولد نوزاد را پس از IUI افزایش می دهد، حتی هنگامی که پارامترهای اسپرمی بهبود نیافته باشند (۷۱). این یافته ها پیشنهاد می کند که افزایش در میزان حاملگی به دنبال واریکوسلکتومی ممکن است به دلیل فاکتورهای عملکردی باشد که طی آنالیز استاندارد مایع منی قابل ارزیابی نمی باشند. از جمله استرس اکسیداتیو و سلامت DNA اسپرم می باشد (۷۲). مطالعات متعدد تأثیر درمان واریکوسل را بر پارامترهای اسپرمی و ارتباط آن را با بهبود باروری بررسی کردند. Ashkenazi و همکاران

در مطالعه ای بیماران واریکوسلی را که ICSI یا IVF ناموفق داشتند را بررسی نموده و مشاهده کردند که این بیماران پس از درمان واریکوسل و انجام مجدد ICSI یا IVF به حاملگی دست یافتند (۷۳). Cayan و همکاران نیز گزارش کردند که واریکوسلکتومی به طور معنی داری نیاز به ART را کاهش می دهد (۷۴).

سن زنان یک عامل مهم در ایجاد ناباروری زوج ها می باشد. تأثیر مستقیم سن زنان بر نتیجه واریکوسلکتومی کاملاً آشکار نیست، با این وجود مطالعات به طور واضح ارتباط بین سن زنان و ناباروری آن ها را نشان می دهند که شامل تغییر در کیفیت تخمک، عملکرد تخمدان، عملکرد جنسی و سلامت رحم می باشد (۷۵).

میانگین فاصله بین درمان واریکوسل و ایجاد حاملگی معمولاً بیش از ۶ ماه است، ممکن است زوجین در این فاصله از روش های کمک باروری از جمله ICSI استفاده نمایند. مطالعات نشان دادند که در زنان بالای ۳۷ سال میزان موفقیت در ICSI کاهش می یابد (۷۶). Nieschlag و همکاران اولین بار گزارش کرد که سن زنان یک عامل مهم پیشگویی کننده نتیجه حاملگی به دنبال درمان واریکوسل می باشد (۷۷). سایر محققان نیز اختلاف معنی داری را بین سن زنان و میزان حاملگی گزارش کردند. O'Brien و همکاران در مطالعه ای نتیجه حاملگی ۲ گروه از افراد نابارور واریکوسل را که همسرانشان ۳۵ سال سن داشتند، بررسی نمود و مشاهده کرد در گروهی که تحت عمل واریکوسلکتومی قرار گرفته بودند، تعداد و تحرک اسپرم به طور معنی داری افزایش یافته است و ۳۰ ماه پس از جراحی ۳۵٪ زوج ها به حاملگی دست یافتند، به علاوه ۶٪ هم از طریق ART باردار شدند (۲۰٪ از زوج ها که تحت جراحی بودند، از ART استفاده نمودند)، در گروهی که جراحی انجام ندادند، ۲۵٪ زوج ها به طور طبیعی و ۱۶٪ توسط ART باردار شدند (در این گروه ۴۰٪ از ART استفاده نمودند). این یافته ها پیشنهاد می کنند که واریکوسلکتومی انتخاب قابل قبولی برای بیماران واریکوسل است، ولی قبل از

عمل سایر فاکتورهای زنانه و طول دوره ناباروری باید در نظر گرفته شود (۷۸).

یکی از علل ناباروری بیماران واریکوسل علاوه بر کاهش کیفیت پارامترهای اسپرمی ممکن است آسیب DNA اسپرم باشد. رابطه ی بین واریکوسل و اختلال در روند اسپرماتوژنز به خوبی شناخته شده است. از آنجایی که روند اسپرماتوژنز به افزایش دما حساس است، در نتیجه در افراد واریکوسل عملکرد بیضه دچار اختلال شده و مختل شدن اسپرماتوژنز سبب آسیب رده های سلول های اسپرماتید گشته و DNA اسپرم، مستعد آسیب می گردد (۷۹). در نتیجه بررسی آسیب DNA اسپرم علاوه بر پارامترهای اسپرمی ضروری به نظر می رسد. در دهه گذشته مطالعات فراوانی درباره نقش DNA هسته در ناباروری مردان صورت پذیرفت. مطالعات متعدد نشان دادند که اسپرم افراد نابارور دارای آسیب DNA بیش تری نسبت به افراد بارور می باشد (۸۰). آسیب DNA امکان دارد اثر منفی بروی پتانسیل باروری این بیماران داشته باشد. به علاوه سطح بالای آسیب DNA ممکن است با کیفیت پایین پارامترهای اسپرمی رابطه داشته باشد (۸۱، ۸۲). فاکتورهای مختلفی در بیماران واریکوسل سبب ایجاد آسیب DNA می گردند که از جمله آن ها می توان به استرس گرمایی، عدم جایگزینی پروتامین به جای هیستون، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اشاره کرد. مطالعات متعدد نشان دادند که در بیماران واریکوسل با انجام عمل واریکوسلکتومی استرس گرمایی برداشته می شود و احتمالاً با کاهش میزان استرس اکسیداتیو و افزایش میزان آنتی اکسیدانت های پلاسمای مایع منی، اسپرماتوژنز به طور صحیح صورت می گیرد و در نتیجه این امر سبب کاهش اسپرم های دارای آسیب DNA خواهد شد (۲۰، ۸۳). از آنجایی که استرس اکسیداتیو باعث ایجاد آسیب های جدی به DNA شامل جهش نقطه ای، پلی مورفیسم و شکستگی در یک رشته یا دو رشته DNA می گردد، تجویز آنتی اکسیدانت های مختلف برای افراد مبتلا به واریکوسل در بهبود سلامت

کروماتین اسپرم موثر است (۸۴،۲۷)؛ همچنین مطالعات متعدد گزارش کرده اند که عوامل محیطی مانند مواجهات شغلی بیمار، دود سیگار، آلودگی هوا و ... نیز از جمله عواملی هستند که بر سلامت DNA در این بیماران تأثیر می گذارند (۸۵،۸۴). صالح و همکاران در مطالعه ای با استفاده از روش SCSA آسیب DNA را بررسی کرده و گزارش کردند که افراد نابارور واریکوسل دارای تعداد زیادی اسپرم با آسیب DNA می باشند (۸۶). نتایج مطالعه دیگری نشان می دهد که افراد مبتلا به واریکوسل دارای میزان بالایی اسپرم با آسیب DNA می باشند که پس از عمل واریکوسلکتومی بهبود یافته و درصد اسپرم های دارای آسیب DNA کاهش می یابد (۸۷). نتایج قبلی ما بر روی ۱۴۵ فرد مبتلا به واریکوسل با درجه ۲ و ۳ که در مجله بین المللی باروری و ناباروری (IJFS) به چاپ رسیده است، نشان می دهد که ۳ ماه بعد از عمل جراحی واریکوسلکتومی، تعداد اسپرم، درصد اسپرم های متحرک و دارای مورفولوژی طبیعی، نسبت به قبل از عمل، افزایش معنی داری داشته و درصد اسپرم های دارای کمبود پروتئامین به طور معنی داری کاهش می یابد که نشانه بهبود پارامترهای اسپرمی و کیفیت کروماتین بعد از عمل جراحی می باشد (۸۸).

برگشت خون و پیچ در پیچ شدن وریدهای بیضه ای که به طور کلینیکی قابل تشخیص است را می توان با استفاده از روش های رادیولوژیک مشاهده کرد. مطالعات متعدد در دهه ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۰ واریکوسل بالینی و کلینیکی را مقایسه کردند. Comhaire و Kunnen نیز نتایج مشابهی را در میزان حاملگی پس از درمان در مقایسه با بیماران واریکوسل کلینیکی به دست آوردند (۸۹). Unal و همکاران نیز با مطالعه ای بر روی بیماران واریکوسل بالینی چپ که تعدادی تحت جراحی قرار گرفته بودند و تعدادی جراحی نشده و کلومیفن سیترات مصرف کردند، مشاهده کرد که میزان حاملگی بین ۲ گروه تفاوت معنی داری ندارد (۹۰)؛ بنابراین شواهد قطعی در طرفداری از درمان آسیب های بالینی

اندک است و در این گروه از بیماران بهبود در پارامترهای اسپرم یا میزان حاملگی اغلب به وسیله درمان کلومیفن سیترات به دست می آید.

مطالعات بسیاری واریکوسل های کلینیکی را بررسی کرده اند. در این مطالعه سعی بر آن است مروری بر تحقیقاتی که در این زمینه انجام شده صورت گیرد. برخی از مطالعات بیان کننده تأثیر مثبت درمان واریکوسل کلینیکی بوده و برخی نیز نشان دادند که درمان واریکوسل سبب بهبود پارامترهای اسپرم و افزایش میزان حاملگی نمی شود. Nilsson و همکاران مطالعه ای بر روی ۹۶ بیمار در رابطه با درمان واریکوسل انجام دادند، پس از عمل تفاوتی در پارامترهای اسپرمی و میزان حاملگی مشاهده نکردند (۹۱). در توجیه این مطلب می توان اینگونه بیان کرد که احتمالاً بیماران مورد مطالعه آنالیز مایع منی طبیعی داشتند و مطلب دیگر اینکه اغلب این مطالعات به منظور ارزیابی تأثیر درمان، قبل و بعد از عمل را بررسی نموده و به مدت زمانی که برای تأثیر واریکوسل نیاز است (۵ تا ۷ ماه) توجهی ننموده اند. Breznik و همکاران مطالعه ای بر روی بیماران واریکوسل انجام داد، ولی هیچ تفاوت معنی داری در پارامترهای اسپرمی و یا میزان حاملگی بین افرادی که تحت روش های درمانی متفاوت قرار گرفته بودند و گروهی که درمان نشده بودند، مشاهده نکرد (۹۲). دلیل این امر احتمالاً طبیعت هتروژن روش های مختلف درمان می باشد. Krause و همکاران نیز در مطالعه ای ۶۵ مرد نابارور را که تعدادی به وسیله اسکروتراپی درمان شده بودند، مورد مطالعه قرار داد. ۱۲ ماه پس از درمان تفاوتی در میزان حاملگی طبیعی مشاهده نکرد (۹۳). در این مطالعه ۳۴ بیمار پس از درمان مراجعه نکردند، لذا نمی توان اینگونه تصور کرد که در این بیماران حاملگی اتفاق نیفتاده است. Yamamoto و همکاران اثرات واریکوسلکتومی را بر روی پارامترهای مایع منی و حاملگی بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که اگر چه انجام عمل واریکوسلکتومی باعث بروز اثرات مثبتی در فرایند اسپرماتوژنز می شود، ولی در میزان حاملگی هیچگونه تغییری مشاهده نمی شود (۹۴).

Okuyama و همکاران مطالعه ای بر روی ۲۲۴ بیمار واریکوسل کلینیکی انجام داد که ۱۴۱ نفر تحت درمان قرار گرفتند و ۸۳ نفر درمان نشدند و ۱۲ ماه پس از عمل بهبودی معنی داری را در تعداد و درصد اسپرم های متحرک در گروه تحت درمان مشاهده کرد، میزان حاملگی نیز به طور معنی دار در این گروه بالاتر بود (۳۰٪ در مقایسه با ۱۸٪). با توجه به مطالعات متفاوت در این زمینه مشخص شده است که اکثر حاملگی ها (۸۵٪) در اولین سال پس از درمان اتفاق می افتند (۹۵). مطالعه Madgar و همکاران ارتباط مهمی را بین درمان و بهبود در پتانسیل باروری گزارش کرد. در مطالعه وی مردان با واریکوسل چپ و الیگواسپرما که تحت درمان قرار گرفته بودند، بررسی شدند و بهبود معنی داری را در غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم و میزان حاملگی ۱۲ ماه پس از جراحی مشاهده کرد (۹۶). اشرفی و همکاران در مطالعه ای گزارش کردند که عمل واریکوسلکتومی علاوه بر بهبود پارامترهای اسپرمی، میزان حاملگی را نیز افزایش می دهد (۹۷)؛ همچنین با توجه به اینکه افزایش تعداد ماست سل ها در بیضه مردان نابارور مبتلا به واریکوسل، منجر به افزایش ترشح واسطه های شیمیایی (مانند هیستامین و تریپتاز) از گرانول های سیتوپلاسمی می شود و این مواد با ایجاد فیبروز و التهاب در اطراف لوله های منی ساز اختلال در اسپرماتوژنز را به همراه دارد؛ بنابراین داروهای ماست بلاکر از جمله زادیتن (کتوتیفن) برای این افراد پیشنهاد می گردد. در این راستا، مطالعه آزادی و همکاران نشان می دهد که استفاده از این دارو بعد از عمل واریکوسلکتومی باعث بهبود معنی داری در پارامترهای اسپرمی (مورفولوژی و تحرک)، سلامت کروماتین و افزایش دستیابی به حاملگی نسبت به گروهی که فقط تحت عمل واریکوسلکتومی قرار گرفتند، می شود (۸۷).

مطالعات اخیر نشان دادند که همه بیماران از درمان واریکوسل سود نمی برند و نتایج درمان به درجه واریکوسل بستگی دارد، درمان واریکوسل های بزرگ تر سبب بهبودی بیش تر پارامترهای اسپرم نسبت به

واریکوسل های کوچک تر می شود. Dubin و Amelar اولین بار درجه واریکوسل را به عنوان فاکتور تشخیصی در نظر گرفتند و کیفیت اسپرم را در بیماران قبل و بعد از درمان ارزیابی نمودند، ولی تفاوتی در درجه بهبودی این بیماران مشاهده نکردند (۹۸). سازمان جهانی بهداشت WHO مطالعه ای بر روی ۹۲۱ بیمار واریکوسل انجام داد و گزارش نمود با افزایش درجه واریکوسل، غلظت اسپرم در این بیماران کاهش می یابد (۹۹). Jarow و همکاران در مطالعه ای هیچ ارتباطی در بهبودی پس از عمل با درجه واریکوسل مشاهده نکردند، ولی بهبودی معنی داری را در تعداد اسپرم های متحرک در واریکوسل های کلینیکی در مقایسه با واریکوسل بالینی گزارش کردند که تا حدودی نشان دهنده تأثیر درجه واریکوسل می باشد (۱۰۰). صرف نظر از همراهی واریکوسل با پارامترهای غیر طبیعی و ناباروری، درجه واریکوسل نباید مانع درمان واریکوسل گردد.

در مردان الیگواسپرما تعداد اسپرم در مایع منی کم تر از حد آستانه آن در افراد بارور (۲۰ میلیون در میلی لیتر) می باشد. مطالعات متعدد بیانگر بهبود تعداد اسپرم در بیماران واریکوسل پس از درمان می باشند. مطالعات بسیاری در این زمینه نشان دادند که تعداد اسپرم قبل از عمل فاکتور تشخیصی و معین کننده در پیش بینی نتیجه بهبودی پارامترهای اسپرمی و میزان حاملگی می باشد (۱۰۱). مطالعه کمال و همکاران بیانگر یک ارتباط مستقیم بین تعداد اسپرم قبل از عمل و میزان حاملگی طبیعی پس از عمل می باشد و نشان می دهد که مردان الیگوزواسپرما شدید به طور معنی داری شانس کم تری در حاملگی طبیعی بعد از عمل دارند (۸٪ در مقایسه با ۱۶٪ در مردان دارای غلظت اسپرم کم تر از ۵ میلیون در میلی لیتر) (۱۰۲). آزواسپرما به معنی فقدان کامل اسپرم در انزال است و تقریباً در ۱٪ همه مردان و بیش از ۱۵٪ از مردان نابارور دیده می شود. اختلالات بیضوی احتمالاً منجر به آزواسپرما غیر انسدادی می گردد که در این وضعیت بیضه قادر به تولید اسپرم نمی باشد و به طور معمول این

واریکوسل و تراتوزواسپریمیا پس از درمان ساب اینگوینال در مقایسه با سایر روش های درمانی بهبود معنی داری در پارامترهای اسپرمی و میزان حاملگی طبیعی داشتند (۱۰۹، ۱۱۰).

بحث:

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود ۱۵ تا ۲۰٪ زوج ها نابارور تلقی شده اند که فاکتورهای مردانه نیمی از این جمعیت را در بر می گیرند. رایج ترین نوع ناباروری مردان، ناباروری از نوع واریکوسل می باشد، بنابراین شناخت مکانیسم هایی که سبب ایجاد این نوع ناباروری می شوند و ارائه روش های درمانی جهت افزایش باروری در افراد واریکوسل از جمله اهداف جامعه پزشکی و تحقیقاتی به نظر می رسد. در بیماری واریکوسل مهم ترین مکانیسم ایجاد کننده اختلال در عملکرد طبیعی بیضه ها، افزایش درجه حرارت بیضه ناشی از رکود خون است. عملکرد بیضه وابسته به دما بوده، به طوری که در حالت طبیعی دمای آن ۲-۴ درجه سانتی گراد پایین تر از دمای بدن است (۵۶).

افزایش دمای بیضه در مردان مبتلا به واریکوسل، اسپرماتوژنز غیر طبیعی را به همراه دارد. رابطه بین واریکوسل و اختلال در اسپرماتوژنز به خوبی شناخته شده است، بنابراین اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز می تواند منجر به ساخت اسپرم هایی شود که علاوه بر نقص در پارامترهای اسپرمی سطوح متفاوتی از میزان نقص در ساختار کروماتین را نشان می دهند (۳۶).

یکی از مهم ترین مکانیسم هایی که استرس دمایی باعث آسیب بیضه می شود، افزایش تولید استرس اکسیداتیو است؛ همچنین هیپوکسی بیضه تأثیرات مضر بر عملکرد تولید مثلی مردان دارد و می تواند باعث کاهش پارامترهای اسپرمی شود. اثرات مخرب هیپوکسی نیز، احتمالاً از طریق افزایش در سطح استرس اکسیداتیو مایع منی یا داخل بیضه می باشد. استرس اکسیداتیو یک مکانیسم پاتوژنز محوری برای آسیب به بیضه مردان نابارور مبتلا واریکوسل است. وقتی که

نوع آزواسپریمی، برگشت ناپذیر است (۱۰۳). شیوع واریکوسل در مردان آزواسپریمیا حدود ۱۰-۵٪ تخمین زده شده است (۱۰۴). Tulloch در مطالعه ای گزارش کرد، درمان واریکوسل در بیماران آزواسپریمیا سبب بازگشت احتمالی اسپرماتوژنز به روند طبیعی و موفقیت در حاملگی می شود (۱۰۵). در حدود ۵۵-۲۲٪ موارد به دنبال درمان واریکوسل، اسپرم های متحرک در مایع منی مردان آزواسپریمیا دیده می شوند، لذا درمان واریکوسل در بیماران آزواسپریمیا ممکن است، نیاز به استخراج اسپرم از طریق بیوپسی بیضه را رفع نموده و موجب ظهور اسپرم در انزال گردد (۱۰۶).

حدود ۱۹٪ از مردان نابارور واریکوسل دارای اختلال در تحرک اسپرم (آستواسپریمیا) می باشند (۱۰۷). بومن و همکاران مطالعه ای بر روی ۱۱۸ بیمار واریکوسل انجام دادند که ۶۹ نفر تحت عمل واریکوسلکتومی میکروسرجیکال قرار گرفتند و ۴۹ نفر درمان نشدند، نتایج نشان داد که درمان واریکوسل سبب افزایش معنی داری در تعداد اسپرم های متحرک و در نتیجه حاملگی طبیعی شده است، به علاوه بیمارانی که تحت عمل قرار نگرفته بودند، از تکنیک های کمک باروری IVF یا ICSI استفاده نمودند، ولی هیچ تفاوتی در میزان حاملگی این بیماران مشاهده نشد (۱۰۷). این مطالعات بیان می کنند که واریکوسلکتومی سبب بهبود در تحرک اسپرم می گردد.

مطالعات متعدد گزارش کردند که پس از واریکوسلکتومی بهبود معنی داری در مورفولوژی اسپرم مشاهده شده است (۱۰۸)، لذا تراتوزواسپریمیا در این بیماران به عنوان عاملی ابتدایی نشان دهنده نیاز به درمان در نظر گرفته می شود. Kibar و همکاران مطالعه ای بر روی ۹۰ مرد نابارور تراتوزواسپریمیا انجام دادند و افراد را بر حسب غلظت اسپرم به ۳ گروه دسته بندی نمود (۵، ۲۰-۵، >۲۰ میلیون اسپرم در هر میلی لیتر) و مشاهده کردند پس از عمل واریکوسلکتومی در گروه الیگواسپرمیک (۲۰-۵ میلیون اسپرم در هر میلی لیتر)، تمام پارامترهای اسپرمی بهبود معنی داری یافته اند (۱۰۹). مطالعات متعدد نشان دادند که مردان نابارور با

میزان ROS تولید شده بیش تر از ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسمای مایع منی باشد، اغلب با آسیب DNA، آسیب سلولی و کاهش باروری همراه است. به طور خلاصه، شواهد موجود نشان می دهد که درمان واریکوسل یک گزینه مناسب برای کاهش استرس اکسیداتیو و طبیعی شدن سیستم دفاعی آنتی اکسیدانتی بوده و در نتیجه باعث بازگشت یا بهبود قدرت باروری می گردد (۱۸،۲). واریکوسل با روش هایی مانند آمبولیزاسیون رادیولوژیکال و یا جراحی قابل درمان است که از واریکوسلکتومی به عنوان یک روش مناسب جهت درمان واریکوسل نام برده می شود که در مطالعات مختلف روشی موثر در بهبود پارامترهای اسپرمی گزارش شده است، به گونه ای که شانس حاملگی به روش طبیعی را افزایش می دهد. در برخی از تحقیقات بهبود پارامترهای اسپرمی و میزان حاملگی بعد از درمان واریکوسل گزارش شده است، اما اثر واقعی واریکوسلکتومی بر باروری مردان بالغ همچنان مورد بحث است (۱۰۱،۱۰۲).

واریکوسل می باشد. صرف نظر از مکانیسم های ایجاد کننده واریکوسل، درمان واریکوسل به طور عمده از طریق عمل جراحی و به میزان کم تر استفاده از روش های کمک باروری و مصرف دارو از جمله آنتی اکسیدانت ها می باشد. عمل جراحی واریکوسل در بیمارانی که واریکوسل کلینیکی قابل لمس داشته و کیفیت پارامترهای اسپرمی و سلامت کروماتین اسپرم پایین دارند، به عنوان درمان اولیه قابل قبول است؛ همچنین واریکوسلکتومی، نیاز به استفاده از روش های کمک باروری را در این افراد کاهش می دهد. عود و بازگشت واریکوسل ممکن است به وسیله جراحی های میکروسرجیکال یا آمبولیزاسیون از طریق پوست قابل درمان باشد. مطالعات متعدد رویکرد واریکوسلکتومی میکروسرجیکال را به عنوان تکنیکی با میزان بالای موفقیت و میزان پایین عوارض پیشنهاد می کنند. تکنیک های کمک باروری نیز علاوه بر درمان واریکوسل ممکن است به نتیجه جراحی برای بهبود شانس حاملگی کمک کنند.

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج به دست آمده، افزایش دمای اسکروتوم و بیضه و افزایش استرس اکسیداتیو از مهم ترین عوامل پاتولوژی مهم برای آسیب به بیضه در افراد مبتلا به

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از همکاری مسئولین پژوهشگاه رویان اصفهان که زمینه اجرای این تحقیق را فراهم آوردند، تقدیر و تشکر می کنیم.

منابع:

1. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Fioretti F, Bini V, Porena M. Varicocele and fertility: Relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment. J Androl. 2006; 27(4): 548-51.
2. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. Nat Rev Urol. 2012; 9(12): 678-90.
3. Onozawa M, Endo F, Suetomi T, Takeshima H, Akaza H. Clinical study of varicocele: Statistical analysis and the results of long-term follow-up. Int J Urol. 2002; 9(8): 455-61.
4. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. Reprod Biomed Online. 2015; 30(1): 14-27.
5. Nasr-Esfahani MH, Abasi H, Razavi S, Ashrafi S, Tavalaee M. Varicocelectomy: Semen parameters and protamine deficiency. Int J Androl. 2009; 32(2): 115-22.
6. Colpi GM, Carmignani L, Nerva F, Piediferro G, Castiglioni F, Grugnetti C, et al. Surgical treatment of varicocele by a subinguinal approach combined with antegrade intraoperative sclerotherapy of venous vessels. BJU Int. 2006; 97(1): 142-5.
7. Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol. 1993; 149(4): 769-71.

8. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *J Urol*. 2002; 167(5): 2138-44.
9. Stewart BH. Varicocele in infertility: Incidence and results of surgical therapy. *J Urol*. 1974; 112(2): 222-3.
10. Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI. Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol*. 1986; 136(3): 609-12.
11. Dubin L, Amelar RD. Varicocele. *Urol Clin North Am*. 1978; 5(3): 563-72.
12. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol*. 1994; 151(1): 62-6.
13. Girardi SK, Goldestein M. Varicocele. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997; 6: 355-8.
14. Abbasi H, Ghanbarian A, Khoozani SS, Esfahani MHN. Evaluation of varicocele frequency in adolescents in the city of Isfahan. *Int J Fertil Steril*. 2007; 1(3): 107-12.
15. Oster J. Varicoceles in children and adolescents. *Scand J Urol Nephrol*. 1971; 5(1): 27-32.
16. Marmar JL. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(5): 461-72.
17. Gat Y, Gornish M, Navon U, Chakraborty J, Bachar GN, Ben-Shlomo I. Right varicocele and hypoxia, crucial factors in male infertility: Fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13(4): 510-5.
18. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 2. *Nat Rev Urol*. 2013; 10(1): 26-37.
19. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009; 73(3): 461-9.
20. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol*. 1989; 142(3): 743-5.
21. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia*. 2007; 39(6): 203-15.
22. Purandhar K, Jena PK, Prajapati B, Rajput P, Seshadri S. Understanding the role of heat shock protein isoforms in male fertility, aging and apoptosis. *World J Mens Health*. 2014; 32(3): 123-32.
23. Motiei M, Tavalae M, Rabiei F, Hajihosseini R, Nasr-Esfahani MH. Evaluation of HSPA2 in fertile and infertile individuals. *Andrologia*. 2013; 45(1): 66-72.
24. Afiyani AA, Deemeh MR, Tavalae M, Razi M, Bahadorani M, Shokrollahi B, et al. Evaluation of heat-shock protein A2 (HSPA2) in male rats before and after varicocele induction. *Mol Reprod Dev*. 2014; 81(8): 766-76.
25. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod*. 1998; 13(6): 1429-36.
26. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Abasi H, Haji Mirza Alian F, Haftbradaran B, et al. Effect of varicolectomy on semen parameters and sperm chromatin status. *Yakhteh*. 2005; 7(3): 158-163.
27. Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-Maynou J, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil*. 2015; 18(3): 225-9.
28. Razavi S, Nasr-Esfahani M, Mardani M, Javanmardi S. Relation between protamine deficiency and sperm parameters, pronuclear morphology, cleavage and embryo quality. *Yakhteh*. 2006; 2: 80-7.
29. Dattilo M, Cornet D, Amar E, Cohen M, Menezo Y. The importance of the one carbon cycle nutritional support in human male fertility: A preliminary clinical report. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12: 71.
30. Barekat F, Tavalae M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A preliminary study: N-Acetyl-L-Cysteine improves semen quality following varicolectomy. *Int J Fertil Steril*. 2015; 9(3): 3-22.
31. Reyes JG, Farias JG, Henriquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, et al. The hypoxic testicle: Physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 929285.

32. Wang H, Sun Y, Wang L, Xu C, Yang Q, Liu B, et al. Hypoxia-induced apoptosis in the bilateral testes of rats with left-sided varicocele: A new way to think about the varicocele. *J Androl.* 2010; 31(3): 299-305.
33. Tanrikut C, McQuaid JW, Goldstein M. The impact of varicocele and varicocele repair on serum testosterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011; 23(4): 27-31.
34. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42(5): 441-3.
35. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Right and left gonadal veins. An anatomical and statistical study. *Acta Radiol Diagn.* 1966; 4(6): 593-601.
36. Comhaire F, Vermeulen A. Varicocele sterility: Cortisol and catecholamines. *Fertil Steril.* 1974; 25(1): 88-95.
37. Steeno O, Koumans J, De Moor P. Adrenal cortical hormones in the spermatic vein of 95 patients with left varicocele. *Andrologia.* 1976; 8(2): 101-4.
38. Sayfan J, Adam YG. Intraoperative internal spermatic vein phlebography in the subfertile male with varicocele. *Fertil Steril.* 1978; 29(6): 669-75.
39. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol.* 1992; 148(6): 1805-7.
40. Haas GG, Jr., Cines DB, Schreiber AD. Immunologic infertility: Identification of patients with antisperm antibody. *N Engl J Med.* 1980; 303(13): 722-7.
41. Hendry WF, Morgan H, Stedronska J. The clinical significance of antisperm antibodies in male subfertility. *Br J Urol.* 1977; 49(7): 757-62.
42. Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: Their role in infertility. *Fertil Steril.* 1984; 42(2): 171-83.
43. Wishahi MM. Anatomy of the spermatic venous plexus (pampiniform plexus) in men with and without varicocele: Intraoperative venographic study. *J Urol.* 1992; 147(5): 1285-9.
44. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol.* 1994; 151(6): 1535-8.
45. Palmer LS, Cohen S, Reda EF, Gill B, Franco I, Kogan SJ, et al. Intraoperative spermatic venography reconsidered. *J Urol.* 1995; 154(1): 225-7.
46. Tait D. Contribution to Study of Varicocele. *Cal State J Med.* 1904; 2(12): 363-7.
47. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update.* 2001; 7(1): 59-64.
48. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics.* 2008; 63(3): 395-404.
49. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 2): 788-90.
50. Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril.* 2011; 95(3): 841-52.
51. Schiff JD, Ramirez ML, Bar-Chama N. Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(2): 313-31.
52. Chawla A, Kulkarni G, Kamal K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for recurrent or persistent varicoceles associated with orchalgia. *Urology.* 2005; 66(5): 1072-4.
53. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, Pinkhasov R, Shabsigh R, Fisch H. Review of current varicocelectomy techniques and their outcomes. *BJU international.* 2011; 108(7): 1157-72.
54. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol.* 2013; 54(10): 703-9.
55. Kondoh N, Koh E, Matsui T, Takeyama M, Nakamura M, Namiki M, et al. Improvement of semen characteristics after surgical repair of bilateral testicular varicocele as compared to unilateral varicocele patients. *Arch Androl.* 1990; 24(1): 61-7.
56. Fujisawa M, Ishikawa T, Takenaka A. The efficacy of bilateral varicocelectomy in patients with palpable bilateral varicoceles: Comparative study with unilateral varicocele. *Urol Res.* 2003; 31(6): 407-9.

57. Libman J, Jarvi K, Lo K, Zini A. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair. *J Urol*. 2006; 176(6 Pt 1): 2602-5; discussion 5.
58. Baazeem A, Boman JM, Libman J, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: Differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes. *BJU Int*. 2009; 104(4): 524-8.
59. Nieschlag E, Behre MH. Male reproductive health and dysfunction, springer verlag Berlin Heidelberg. *J Androl*. 1997; 8: 140-2.
60. Yavetz H, Levy R, Papo J, Yogev L, Paz G, Jaffa AJ, et al. Efficacy of varicocele embolization versus ligation of the left internal spermatic vein for improvement of sperm quality. *Int J Androl*. 1992; 15(4): 338-44.
61. Sayfan J, Soffer Y, Orda R. Varicocele treatment: Prospective randomized trial of 3 methods. *J Urol*. 1992; 148(5): 1447-9.
62. Barbalias GA, Liatsikos EN, Nikiforidis G, Siablis D. Treatment of varicocele for male infertility: A comparative study evaluating currently used approaches. *Eur Urol*. 1998; 34(5): 393-8.
63. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med*. 1997; 336(8): 534-9.
64. Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med*. 2005; 33(10): S301-6.
65. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *Int J Urol*. 2012; 19(6): 538-50.
66. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF, Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med*. 1994; 331(4): 244-9.
67. Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology*. 1997; 49(1): 83-90.
68. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril*. 1993; 59(3): 613-6.
69. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: A progressive or static lesion? *Urology*. 1993; 42(5): 541-3.
70. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril*. 1998; 70(1): 71-5.
71. Penson DF, Paltiel AD, Krumholz HM, Palter S. The cost-effectiveness of treatment for varicocele related infertility. *J Urol*. 2002; 168(6): 2490-4.
72. Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, Hendin BN, Hallak J, Falcone T, et al. Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol*. 2001; 165(5): 1510-3.
73. Ashkenazi J, Dicker D, Feldberg D, Shelef M, Goldman GA, Goldman J. The impact of spermatic vein ligation on the male factor in in vitro fertilization-embryo transfer and its relation to testosterone levels before and after operation. *Fertil Steril*. 1989; 51(3): 471-4.
74. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioglu A, Tellaloglu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*. 2002; 167(4): 1749-52.
75. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*. 2006; 51(3): 157-63.
76. Medicine PCotASfR. Aging and infertility in women. *Fertil Steril*. 2006; 86(5): S248-S52.
77. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*. 1998; 13(8): 2147-50.
78. O'Brien JH, Bowles B, Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for infertile couples with advanced female age: Natural history in the era of ART. *J Androl*. 2004; 25(6): 939-43.
79. Comhaire F, Kunnen M. Selective retrograde venography of the internal spermatic vein: A conclusive approach to the diagnosis of varicocele. *Andrologia*. 1976; 8(1): 11-24.

80. Tavalae M, Nasr-Esfahani MH, Deemeh MR. Etiology and evaluation of sperm chromatin anomalies. *Int J Fertil Steril*. 2008; 2(1): 1-8.
81. Babazadeh Z, Razavi S, Tavalae M, Deemeh MR, Shahidi M, Nasr-Esfahani MH. Sperm DNA damage and its relation with leukocyte DNA damage. *Reprod Toxicol*. 2010; 29(1): 120-4.
82. Navaeian-Kalat E, Deemeh MR, Tavalae M, Abasi H, Modaresi M, Nasr-Esfahani MH. High total acrosin activity in varicocele individuals. *Andrologia*. 2012; 44 Suppl 1: 634-41.
83. Esfahani MHN, Abbasi H, Mirhosseini Z, Ghasemi N, Razavi S, Tavalae M, et al. Can altered expression of hspa2 in varicocele patients lead to abnormal spermatogenesis? *Int J Fertil Steril*. 2010; 4: 104-13.
84. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: Modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(6): 684-703.
85. Hosseinpour E, Shahverdi A, Parivar K, Sedighi Gilani MA, Nasr-Esfahani MH, Salman Yazdi R, et al. Sperm ubiquitination and DNA fragmentation in men with occupational exposure and varicocele. *Andrologia*. 2014; 46(4): 423-9.
86. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ, Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2003; 80(6): 1431-6.
87. Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Tavalae M, Arbabian M, Pilevarian AA, et al. Zadenon (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelectomy. *Int J Androl*. 2011; 34(5 Pt 1): 446-52.
88. Tavalae M, Abbasi H, Deemeh MR, Fotuhi F, Sadoughi Gilani MA, Nasr Esfahani MH. Semen parameters and chromatin packaging in microsurgical varicocelectomy patients. *Int J Fertil Steril*. 2012; 6(3): 165-74.
89. Comhaire FH, Kunnen M. Factors affecting the probability of conception after treatment of subfertile men with varicocele by transcatheter embolization with Bucrylate. *Fertil Steril*. 1985; 43(5): 781-6.
90. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: A prospective randomized study. *Int J Urol*. 2001; 8(5): 227-30.
91. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: Fact or fiction? *Br J Urol*. 1979; 51(6): 591-6.
92. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl*. 1993; 30(3): 157-60.
93. Krause W, Muller HH, Schafer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia*. 2002; 34(3): 164-71.
94. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*. 1996; 155(5): 1636-8.
95. Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, Doi Y, Takeyama M, Nakamura N, et al. Surgical repair of varicocele: Effective treatment for subfertile men in a controlled study. *Eur Urol*. 1988; 14(4): 298-300.
96. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril*. 1995; 63(1): 120-4.
97. Ashrafi S, Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Abbasi H, Moulavi F, Tavalaei M. Effect of Varicocelectomy on semen Parameters and Protamine Deficiency 3 and 6 months post-Surgery. *J Isfahan Med Sch*. 2008; 25(87): 77-88.
98. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970; 21(8): 606-9.
99. Said Sa, Aribarg A, Virutamsen P, Chutivongse S, Koetsawang S, Meherjee P. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *World Health Organization. Fertil Steril*. 1992; 57(6): 1289-93.
100. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol*. 1996; 155(4): 1287-90.

101. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelelectomy. *Urol Clin North Am.* 1994; 21(3): 517-29.
102. Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelelectomy in the era of assisted reproductive technology: Influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2001; 75(5): 1013-6.
103. Pagani R, Brugh VM, 3rd, Lamb DJ. Y chromosome genes and male infertility. *Urol Clin North Am.* 2002; 29(4): 745-53.
104. Czaplicki M, Bablok L, Janczewski Z. Varicocelelectomy in patients with azoospermia. *Arch Androl.* 1979; 3(1): 51-5.
105. Tulloch WS. Varicocele in subfertility; results of treatment. *Br Med J.* 1955; 2(4935): 356-8.
106. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001; 57(2): 328-33.
107. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical varicocelelectomy for isolated asthenospermia. *J Urol.* 2008; 180(5): 2129-32.
108. Vazquez-Levin MH, Friedmann P, Goldberg SI, Medley NE, Nagler HM. Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicocelelectomy. *J Urol.* 1997; 158(5): 1804-7.
109. Kibar Y, Seckin B, Erduran D. The effects of subinguinal varicocelelectomy on Kruger morphology and semen parameters. *J Urol.* 2002; 168(3): 1071-4.
110. Cakan M, Bakirtas H, Aldemir M, Demirel F, Altug U. Results of varicocelelectomy in patients with isolated teratozoospermia. *Urol Int.* 2008; 80(2): 172-6.

Known pathophysiological mechanisms in the incidence of varicoceles

Navaeian-Kalat E¹, Tavalae M^{2*}, Azadi L¹, Abbasi H³, Deemeh MR¹, Arbabian M¹,
Nasr-Esfahani MH^{4,5}

¹Reproductive Biotechnology Dept., Reproductive Biomedicine Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, I.R. Iran; ²Student, Reproductive Biotechnology Dept., Reproductive Biomedicine Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, I.R. Iran; ³Urology Dept., Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, I.R. Iran; ⁴Reproductive Biomedicine Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, I.R. Iran;

⁵Embryology Dept., Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 4/Jul/2015

Accepted: 22/Oct/2015

Background and aim: Varicocele is characterized by dilation and abnormal tortuosity of the spermatic veins in testes and it has long been implicated as a major cause of treatable in fertile men. Testicular function in individuals with varicocele progressively damaged but the exact mechanisms involved in initiation and development of dysfunction of testis in these individuals are not fully known. Therefore, the aim of this review article was to study known pathophysiological mechanisms in the incidence of varicocele.

Methods: Literature search in different electronic databases such as Science Direct, Pubmed and Scopus, as well as other data sources were related to ISI from 1989-2015.

Results: Varicocele is often associated with abnormal spermatogenesis, elevated testicular temperature and oxidative stress. This condition is lead to reduction of semen quality and fertility.

Conclusion: The microsurgical varicocelectomy method is now the preferred approach between most urologists due to low recurrence rates and complications compared to other treatment suggested by urologists.

Key words: Varicocele, Spermogram, Pregnancy, Assisted reproductive techniques.

Cite this article as: Navaeian-Kalat E, Tavalae M, Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Arbabian M, Nasr-Esfahani MH. Known pathophysiological mechanisms in the incidence of varicoceles. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(1): 122-140.

***Corresponding author:**

Student, Reproductive Biotechnology Dept., Reproductive Biomedicine Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00989133143431, E-mail: tavalae.royan@gmail.com